

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

E.A.P. FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**Estudio clínico doble ciego controlado para determinar
la capacidad potencial de producir irritación primaria
o acumulativa y/o sensibilización alérgica por contacto
de una crema reductora de estrías (BEL-0300509)**

TESIS

para optar al título profesional de Químico Farmacéutico

AUTORES

Carlos Santos Bravo Ccatamayo

Julio César Luque Espino

ASESORES

Lizano Gutiérrez

Martín David Salomón

Lima – Perú

2010

A DIOS,

*Por la fortaleza que me brinda día a día para lograr mis objetivos y metas. Gracias
Señor por sostenerme y ayudarme a cumplir este anhelo.*

*“Dios mío, y yo que pensaba que habías olvidado todas esas cosas que un día te pedí,
Todas las canciones que un día te escribí.
Y hoy me he dado cuenta que han estado allí, haciendo memoria delante de ti,
No te haz olvidado de lo que pedí.
Pero me conoces y es tu decisión y a su tiempo me darás lo que es mejor.
Todos mis anhelos son de ti Señor, tienen tu color, tienen tu pasión,
tienen el latido de tu corazón.
No me importa nada solo tu favor, yo no quiero nada sin tu dirección”*

A MIS PADRES, Carmela Ernestina y Carlos Santos
*por su amor, comprensión y apoyo incondicional
en cada etapa de mi vida.*

**A MIS HERMANOS, Carlos Aurelio, King Henry,
Sandy Noelia y Carmen Lucia**
*por el apoyo, confianza y guía en todo momento
y por sus invaluable consejos y enseñanzas.*

A CADA UNO DE MIS AMIGOS,
*que en el camino de la vida pude conocer.
Gracias a ustedes, son una valiosa enseñanza.*

**A CARMEN CABALLERO, PILAR HERENCIA, MILY, EDITH,
KELLY Y A LA CORPORACION BELCORP S.A.**
*que me dieron la oportunidad de iniciar mi desarrollo profesional y
de conocer a tanta gente hermosa.*

CARLOS SANTOS

A DIOS,
mi guía y fortaleza cada día.

A MIS PADRES, Juana y Héctor
*por su amor, comprensión y apoyo incondicional
en cada etapa de mi vida.*

A MI HERMANO, Miguel
por su apoyo, confianza y amistad.

A CADA UNO DE MIS AMIGOS,
que en el camino de la vida pude conocer.

A CORPORACION BELCORP S.A.
por las facilidades brindadas para la realización de ésta tesis.

A CORPORACION MEDCO S.A.C.
por brindarme la oportunidad de iniciar mi desarrollo profesional

JULIO CÉSAR

***A NUESTROS ASESORES, AL PRESIDENTE Y A LOS MIEMBROS DEL
JURADO CALIFICADOR Y EXAMINADOR***

*Por sus valiosas recomendaciones y tiempo brindado durante la
realización de ésta tesis.*

ÍNDICE

RESUMEN

SUMMARY

I. INTRODUCCIÓN	1
1.1.- OBJETIVOS	4
1.1.1.- GENERAL	4
1.1.2.- ESPECÍFICOS	4
1.2.- HIPÓTESIS	4
II. MARCO TEÓRICO	5
2.1.- CONDICIONES AMBIENTALES	5
2.2.- ESTUDIO PRECLÍNICO / MÉTODO OECD 406	6
2.3.- ESTUDIO CLÍNICO / MÉTODO PATCH TEST	7
2.4.- ESTRÍAS	8
III. PARTE EXPERIMENTAL	9
3.1.- MATERIALES	9
3.1.1.- Equipos	9
3.1.2.- Materiales para la administración	9
3.1.3.- Material aséptico	9
3.1.4.- Material fotográfico	9
3.2.- MÉTODO	10
3.2.1.- Estudio pre-clínico	10
3.2.2.- Diseño del estudio	10
3.2.3.- Selección de la muestra	10
3.2.4.- Tamaño de la muestra	10

3.2.5.- Criterios de inclusión	11
3.2.6.- Criterios de exclusión	11
3.3.- PRODUCTO DE ESTUDIO	12
3.3.1.- Características del producto	12
3.3.2.- Función y modo de empleo	12
3.3.3.- Fórmula cualitativa	12
3.3.4.- Especificaciones	13
3.4.- PROCEDIMIENTO	13
3.4.1.- Aspectos éticos	13
3.4.2.- Forma de aplicación de las muestras	13
3.4.2.1.- Repeated Insult Patch Test (RIPT)	13
3.4.2.2.- Primera fase (Induction period)	14
3.4.2.3.- Segunda fase (Challenge period)	14
IV. EVALUACIÓN	16
4.1.- CRITERIO DE EVALUACIÓN	16
V. ANALISIS ESTADÍSTICO	16
VI. RESULTADOS	17
VII. DISCUSIÓN	27
VIII. CONCLUSIONES	31
IX. RECOMENDACIONES	32
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
XI. ANEXOS	38

RESUMEN

En el presente estudio se determinó la capacidad de no producir irritación alérgica de la crema reductora de estrías (BEL-030509) a través de pruebas repetitivas de contacto epidérmico, la que fue sometida previamente a un estudio preclínico en el cual se obtuvo como resultado sensibilidad negativa en cobayos. Participaron 63 personas (n=63), que fueron seleccionadas después de haber completado una encuesta que cuenta con los criterios de inclusión y de exclusión aprobada por el Comité Institucional de Ética en Investigación (CEI) del Instituto Nacional de Salud (INS) de Perú. Se utilizó tres cremas, la crema reductora de estrías (BEL-030509) como crema experimental, petrolato como control negativo frente al ingrediente activo de la crema experimental y la crema comercial Nivea como control negativo con la que se comparó el grado de sensibilidad dérmica frente a la crema experimental. A las personas seleccionadas se les aplicó las tres cremas en un parche con papel filtro, posteriormente se registró el grado de irritación producido después de retirar el parche correspondiente a cada aplicación. Al final del trabajo se evidenció que la crema en estudio no generó ningún tipo de irritación (0%), con respecto a los resultados obtenidos para el petrolato (0%) y la crema Nivea (0%). Se concluyó que la crema no tiene capacidad para producir sensibilidad dérmica tras el contacto epidérmico repetitivo demostrando que su uso es seguro a la dosis de 0,2 g por aplicación.

Palabras clave: *crema cosmética, sensibilidad dérmica, patch test, irritación*

SUMMARY

In this study it was determined the capability to not produce allergic irritation of a stretch mark reducing cream (BEL-030509) through repetitive epidermal contact tests, after having undergone a preclinical study in which the result was the negative sensitivity in guinea pigs. 63 persons participated (n=63), they were selected after completing a survey that has the criteria of inclusion and exclusion approved by the Institutional Ethics in Research Committee (Comité Institucional de Ética en Investigación) of the National Institute of Health (Instituto Nacional de Salud) from Peru. We used three creams, the stretch mark reducing cream (BEL-030509) as experimental cream, petrolatum as negative control in face to the active ingredient of the experimental cream and the commercial cream Nivea as negative control in order to compare the grade of skin sensitivity in face to the experimental cream. These three cream were applied on the in selected persons in a patch with filter paper. We recorded the degree of irritation after removing the patch for each application. At the end of the study, it has been showed that the experimental cream did not cause any type of irritation (0%) compared to results obtained for petrolatum (0%) and for Nivea cream (0%). We conclude that the cream has no capacity to produce skin sensitivity after repetitive epidermal contact, showing that its use is safe at doses of 0.2 g per application.

Keywords: *cosmetic cream, skin sensitivity, patch test, irritation*

I.- INTRODUCCIÓN

El primer registro de accidente grave debido al uso de un producto cosmético sucedió en Francia, en la década de los cincuenta con el talco infantil con hexaclorofeno, cuya concentración (diez veces superior al valor normal), debido al error humano en la fabricación de un lote, provocó la muerte de decenas de niños.

El hexaclorofeno es un agente antimicrobiano introducido en la industria farmacéutica, desde 1948 como antiséptico tópico. Recién en los años setenta mediante estudios en niños se demostró que causa encefalopatía por absorción transdérmica, más aún, estudios recientes sugieren un potencial efecto teratogénico. En Japón, se prohibieron las preparaciones farmacéuticas, en polvos, desde que se observara edema cerebral en animales. Muchos otros países prohibieron esta sustancia o restringieron su uso. En Brasil, la RDC 48/06, de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), prohibió el uso de hexaclorofeno en productos de higiene personal, cosméticos y perfumes, en el Perú ocurrió lo mismo pero muchos años después de parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) ^(1,2). Durante las últimas décadas, muchos otros ingredientes fueron eliminados de las listas positivas de cosméticos en todo el mundo. Además del hexaclorofeno, los compuestos de mercurio y halogenados, propelente clorofluorcarbono (CFC), e ingredientes generadores de nitrosaminas fueron también prohibidos.

Hoy la industria dispone de múltiples recursos para desarrollar e introducir nuevas moléculas al mercado. El proceso de investigación y desarrollo de nuevas materias primas ⁽³⁾ se planifica toxicológicamente, utilizando un extenso banco de datos de ingredientes con los antecedentes de su actividad en organismos vivos. Actualmente, una creciente preocupación de la industria cosmética se enfoca en la prevención de posibles reacciones adversas en los usuarios de estos productos.

Se consideran reacciones adversas a los signos o síntomas originados por un producto que no se ha usado correctamente (FISHER 1995). Entre las reacciones adversas cutáneas causadas por estos productos, las mayores son dermatitis eczematosas por contacto, urticaria, acné y manchas.

Los cosméticos son formulados utilizando ingredientes ⁽⁴⁾ apropiados de alto perfil de seguridad ⁽⁵⁾ y a niveles de concentración adecuada. Muchos de esos ingredientes fueron, al principio, introducidos para uso en la industria farmacéutica y posteriormente para cosméticos. Su confianza se debe a los notables avances ocurridos en la Toxicología, que ha parametrado la evolución de la industria cosmética en todo el mundo, para garantizar productos seguros y alejando la hipótesis de repetición del lamentable caso del hexaclorofeno. La toxicología ⁽⁵⁾ es la ciencia multidisciplinaria que estudia la interacción entre el organismo y un agente químico capaz de producir respuestas nocivas, que lleven, o no, a la muerte o incluso que provoquen riesgo para alguna función orgánica y viene contribuyendo significativamente en el desarrollo de otras ciencias y actividades humanas.

Para garantizar la seguridad de productos cosméticos, son necesarias comprobaciones que van desde los antecedentes de seguridad del producto y de sus materias primas hasta la realización de ensayos toxicológicos específicos *in vitro* ^(7, 8) o *in vivo* ⁽⁹⁾ en animales ⁽¹⁰⁾ o humanos ⁽¹¹⁾. En principio, para todo producto cosmético, el fabricante tiene como obligación disponer de datos de seguridad.

Por mucho tiempo, los ensayos de irritación y toxicidad dérmica y ocular para comprobar la seguridad de cosméticos utilizaron los métodos Draize ^(12, 13), sugeridos en 1944 por el Dr. John Draize, posteriormente debido a la presión de los grupos de protección a los animales, se han sugerido nuevos métodos, aunque cabe señalar que pocos ofrecen las ventajas técnicas que ofrecen las pruebas de Draize. Hoy existen nuevas presiones provenientes de actos regulatorios, como en Europa, que a partir del 2009, no se admitirán materias primas o productos acabados que se valgan de pruebas en animales ^(14, 15)

para comprobar su seguridad (Commission of the European Communities, 2004).

La irritación potencial de un producto depende de una serie de variables: los ingredientes usados, la concentración de los ingredientes, la absorción, la cantidad aplicada, condición de la piel, modo y frecuencia de aplicación y el efecto acumulativo. Las pruebas desarrolladas en los humanos son llevadas a cabo bajo muy estrictas normas con la finalidad de proteger y salvaguardar a las personas. Estas leyes ⁽¹⁶⁾ varían de país en país. En Perú, estas investigaciones están permitidas, considerando que sus protocolos son aprobados por un Comité de Ética en Investigación.

Las pruebas de parche ⁽¹⁷⁾ constituyen hoy, la principal herramienta utilizada para diagnosticar reacciones causadas por cosméticos e investigaciones en alergias, porque los principales riesgos potenciales de utilizar un nuevo producto son irritación ^(18, 19, 20), alergia, sensibilización ⁽²¹⁾, fototoxicidad y fotoalergia, por lo que las pruebas clínicas comprendidas en este tipo de investigaciones son: irritación dérmica primaria y acumulativa ⁽²²⁾, sensibilidad cutánea, fototoxicidad ^(23, 24) y fotoalergia. Ellas constan de aplicaciones repetidas del producto sobre la piel, con el propósito es detectar cualquier posible irritación o sensibilidad cutánea.

1.1.- OBJETIVOS

1.1.1. GENERAL

- Determinar mediante el contacto epidérmico repetitivo la capacidad potencial de la sustancia estudiada para inducir irritación primaria o acumulativa y/o sensibilización alérgica por contacto.

1.1.2. ESPECÍFICOS

- Evaluar el riesgo de irritación primaria o acumulativa y/o sensibilización alérgica por contacto de una crema reductora de estrías a través de pruebas repetitivas de contacto epidérmico (Repeated Insult Patch Test - RIPT).
- Demostrar la inocuidad dérmica de la crema reductora de estrías.

1.2.- HIPÓTESIS:

La crema reductora de estrías es segura porque no produce irritación primaria o acumulativa y/o sensibilización alérgica.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. CONDICIONES AMBIENTALES

El estudio se llevo a cabo desde el 24 de agosto del 2009 al 30 de septiembre del 2009. Durante el desarrollo del mismo se vigiló, controló y registró la temperatura y la humedad relativa del ambiente de aplicación de las muestras, así como del lugar del almacenamiento de las mismas, esto se desarrolló siguiendo las directivas de normas nacionales e internacionales ^(25, 26).

1. Ambiente de aplicación de la muestra.

- Temperatura Máxima: 23.5 °C
- Temperatura Mínima: 19°C
- Temperatura Promedio: 21.25°C
- Humedad Relativa Máxima: 63%
- Humedad Relativa Mínima: 39%
- Humedad Relativa Promedio: 51%

2. Lugar de almacenamiento de las muestras.

- Temperatura Máxima: 23.1°C
- Temperatura Mínima: 19.1°C
- Temperatura Promedio: 21.1°C
- Humedad Relativa Máxima: 70%
- Humedad Relativa Mínima: 44%
- Humedad Relativa Promedio: 57%

2.2. ESTUDIO PRECLÍNICO / MÉTODO OECD 406 ⁽²⁷⁾

La irritación dérmica es un campo clave en la evaluación de seguridad de la mayoría de cosméticos aplicados vía tópica. Además, el nivel de irritación aceptable para un producto cosmético varía dependiendo de la naturaleza del producto y su objetivo. Por ejemplo, con un producto para depilación los usuarios están dispuestos a aceptar niveles mayores de posibilidad de irritación que con una crema facial.

Los estudios actuales en animales se basan en un sistema de puntuación subjetivo determinado por el hombre. Los compuestos son aplicados tópicamente en la piel de los animales y al final de la prueba se retira el parche y se cataloga la piel de acuerdo a la aparición de enrojecimiento, inflamación, heridas. La piel es evaluada nuevamente después de 72 horas. Se puede realizar una segunda etapa de la prueba sobre la piel dañada de los animales, lo que permite observar el efecto del producto sobre la piel con estas características.

Un problema obvio con esta prueba es la subjetividad de la evaluación, con la posibilidad de obtener resultados variables. Lo que una persona puede calificar como una reacción positiva, puede no ser calificado de la misma manera por otra persona.

A pesar de la subjetividad, este sistema provee información sobre la reversibilidad y el daño a largo plazo. Asimismo, la aplicación del compuesto sobre la piel dañada provee información muy importante para la evaluación de productos que son aplicados de manera similar, por ejemplo el agua de baño que se aplica después del rasurado.

Los animales en estudio, usualmente cobayos, son expuestos inicialmente a la sustancia en estudio mediante inyecciones intradérmicas o aplicaciones intradérmicas (exposición inductiva). Seguido de un periodo de descanso de 10 a 14 días (periodo de inducción), durante el cual el animal debe desarrollar

alguna respuesta inmune, los animales son expuestos a una exposición de provocación a la sustancia con el fin de establecer si se ha inducido a un estado de hipersensibilidad. La extensión y el grado de irritación cutánea se determinan examinando la respuesta cutánea a la exposición de provocación comparada con la respuesta de los animales control.

2.3. ESTUDIO CLÍNICO / MÉTODO PATCH TEST

Las pruebas epicutáneas o patch test ^(28, 29, 30) son exámenes cuyo principio es medir la sensibilización como resultado de la formación de linfocitos T con sensibilidad específica a un alérgeno que puede afectar cualquier parte del cuerpo. Si un alérgeno es aplicado en una pequeña área de piel normal y éste es lo suficientemente absorbido, se desarrollará una respuesta inflamatoria; una reacción positiva confirma que la persona tiene una sensibilización de contacto alérgica aunque no necesariamente significa que ese alérgeno sea causa de la dermatitis clínica.

El material sobre el cual se aplicó el alérgeno fue de papel filtro ⁽³¹⁾ fijado en la piel con cinta adhesiva hipoalergénica. Deben permanecer por 48 horas por lo general, y al ser desprendidos las reacciones positivas aparecen en diversos grados de inflamación local. También existen otros materiales como pequeñas cámaras de aluminio, conocidas como Finn-Chambers. Otras vienen preparadas con los alérgenos estándar tipo True Test. El vehículo más usado es la vaselina blanca o petrolato por la adecuada dispersión del alérgeno, y que en el presente estudio ha sido utilizado como blanco. Se prefiere como sitio idóneo de aplicación, la región superior de la espalda o la parte superior externa del brazo

El tiempo de exposición ideal es 48 horas con la oclusión del parche pues permite la penetración de cantidad suficiente para provocar una reacción en personas clínicamente sensibilizadas.

La escala de evaluación es la establecida por la International Contact Dermatitis Research Group – ICDRG ^(32, 33) (ver tabla N° 1)

Reacción	Resultado
0 – No hay reacción	Negativo (-)
1 – Eritema leve	Dudoso (?)
2 – Eritema moderado	Positivo (+)
3 – Eritema + edema + pápulas	Positivo (+ +)
4 – Eritema + edema + pápulas + vesículas	Positivo (+ + +)

Tabla N°1. *Escala de evaluación de las reacciones cutáneas establecida por la International Contact Dermatitis Research Group - ICDRG*

2.4. ESTRÍAS

Las estrías ^(34, 35) son atrofas cutáneas de aspecto lineal, netamente limitadas, las cuales tienden a ser múltiples y adoptar una disposición simétrica.

La ruptura de las fibras produce lesiones lineales generalmente de 1 cm. de largo. Presentan una fase inflamatoria pseudo hipertrófica, violácea, con una sensación de prurito o molestia; habitualmente esta fase es ignorada por el paciente. Posteriormente se instala la fase cicatricial, que se trata de una atrofia lineal donde se palpa un vacío, con una superficie adelgazada y finamente plegada. Al inicio son de color rosado-violáceo, aunque son mas oscuras en las personas de tez morena; con el tiempo adquieren un color blanco nacarado. Se localizan con mayor frecuencia en el abdomen, flancos, nalgas y senos; con menor frecuencia, en la región lumbar, la espalda y miembros. La dirección habitual es siguiendo las líneas normales determinadas embriológicamente, denominadas líneas de Langer. Se desconoce totalmente el porqué de estas incidencias, aunque la distensión brusca con ruptura del colágeno es la causa más aceptada.

Las estrías en fase cicatricial son irreversibles aunque se pueden realizar tratamientos que disminuyan visualmente su presencia tornándolas más parecidas a la piel sana que las circunscribe. La Crema reductora de estrías (BEL-030509), actúa justamente a ese nivel.

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. MATERIALES

3.1.1. Equipos

Balanza OHAUS EXPLORER E0610 610g x 0.001g (d= 1mg Máx.: 610g Temp 10°C/30°C)

3.1.2. Materiales para la administración

Cinta hipoalergénica semi – oclusiva marca 3M.

Papel filtro (1,5 cm x 1,5 cm).

Plumones marcadores.

Espátula de acero inoxidable.

Crema experimental: Crema Reductora de estrías (BEL-030509).

Crema control 1: Petrolato ⁽³¹⁾. Utilizado como control negativo, ya que no presenta ingrediente activo en contraste con la crema experimental.

Crema control 2: Crema Nivea ⁽³⁶⁾. Utilizada como control negativo con la que se comparó el grado de sensibilidad dérmica, puesto que por ser una crema comercializada en el mercado cumple con las especificaciones de seguridad correspondientes. Fórmula Cualitativa: Agua, Parafina líquida, Cera microcristalina, Glicerina, Lanolina alcohol, Parafina, Pantenol, Decil oleato, Octildodecanol, Aluminio estearato, Ácido cítrico, Magnesio sulfato, Magnesio estearato, Metilcloroisotiazolinona, Metilisotiazolinona, Perfume.

3.1.3. Material aséptico

Guantes quirúrgicos

Algodón

Alcohol 96°

3.1.4. Material fotográfico

01 Cámara Fotográfica Samsung Digimax i50 MP3 (5 Megapíxeles de resolución).

3.2. MÉTODO

3.2.1. Estudio pre-clínico

Se realizó el estudio preclínico de la muestra mediante el método de la OECD 406 (OECD GUIDELINES FOR TESTING OF CHEMICALS) ⁽²⁷⁾, obteniéndose como resultado final sensibilización negativa en cobayos (Anexo 6).

3.2.2. Diseño del estudio

Estudio clínico doble ciego controlado ^(37, 38), debido a que ni los sujetos ni los investigadores conocen la identidad de las cremas, al momento de la aplicación, que se utilizan para el estudio.

3.2.3. Selección de la muestra

Se realizó una convocatoria de personas que deseaban participar en el presente estudio, las cuales fueron encuestadas (Anexo 1). Las personas seleccionadas que conforman la muestra fueron captadas al verificar que cumplieran con los criterios de inclusión.

3.2.4. Tamaño de la muestra

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot p_0 \cdot q_0}{d^2}$$

$$n = \frac{1.96^2 \cdot 0.18 \cdot 0.82}{0.1^2} = 56$$

Donde:

Z =1.96	Nivel de confianza del 95%, con un valor alfa del 0.05
p=0.18	Proporción de las personas que son sensitivas o muy sensitivas
q= 0.82	Proporción de las personas normal (q = 1-p)
d=0.1	Error estándar; 10% de precisión

Se determinó que el tamaño de la muestra corresponde a 56 participantes como mínimo, quienes deben ser encuestados.

Se encuestó a 63 participantes.

3.2.5. Criterios de inclusión

Hombres y mujeres de 18 a 50 años de edad.

Fototipos de I a IV (PATHAK, 1983)

Ausencia de cualquier enfermedad visible en la piel que pueda ser confundida con una reacción cutánea causada por el producto estudiado.

Prohibición del uso de esteroides tópicos o sistémicos y/o antihistamínicos por al menos 7 días antes del inicio del estudio.

Entendimiento y firmado de la aceptación del Formato de Consentimiento Informado. (Anexo 2).

Capacidad y confiabilidad para seguir las instrucciones impartidas.

3.2.6. Criterios de exclusión

Cualquier marca en la piel en el sitio de prueba que pueda interferir con la evaluación de posibles reacciones cutáneas (desórdenes de pigmentación, malformaciones vasculares, escaras, pilosidad aumentada, quemaduras solares).

Dermatosis activa (local o diseminada) que pueda interferir con los resultados del estudio.

Embarazo o lactancia.

Previa historia de reacción alérgica, irritación o sentimientos intensos de malestar frente al uso de productos tópicos, cosméticos o medicamentos.

Voluntarios con historia de alergia al material usado en el estudio.

Historia previa de atopia.

Historia previa de patologías agravadas o desencadenadas por radiación UV.

Sujetos que sufren de inmunodeficiencias.

Sujetos con trasplante de riñón, corazón o hígado.

Exposición intensa a la luz solar o a sesiones de bronceado hasta 15 días antes del inicio de la evaluación.

Planes de exposición intensa a la luz solar o a sesiones de bronceado durante el periodo de estudio.

Planes de baño en el mar, ir a la piscina o al sauna durante el estudio.

Sujetos que practican deportes acuáticos.

Uso de los siguientes medicamentos tópicos o sistémicos: inmunosupresores, antihistamínicos, AINEs, y corticoides hasta dos meses antes de la selección de los sujetos.

Tratamiento tópico u oral con vitamina A ácida y/o sus derivados hasta 3 meses antes de iniciar el estudio.

Aplicación de vacunas durante el estudio y hasta 3 semanas antes del mismo.

Participación en otros estudios.

Cualquier otra condición que el investigador considere pueda comprometer la evaluación del estudio.

Historia de falta de adherencia o falta de disposición para adherirse al protocolo del estudio.

3.3. PRODUCTO DE ESTUDIO

Crema reductora de estrías (BEL-030509).

3.3.1. Características del producto

El producto se elaboró en las instalaciones del laboratorio de Toxicología y Química Legal de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la U.N.M.S.M. Los insumos utilizados para la elaboración de la crema en estudio, fueron obtenidos de los mismos proveedores de insumos para la Corporación Belcorp. Cabe resaltar que dichas materias primas han pasado por los controles de calidad antes de su uso.

3.3.2. Función y modo de empleo

Aplicar suavemente hasta que se absorba la crema.

3.3.3. Fórmula cualitativa

Agua, EDTA disódico, Glicerina, Dimeticona, Palmitato de isopropilo, Isononanoato de isononilo, Alcohol cetearílico, Cetearet-20, Alcohol cetílico,

Ciclometicona, Poliacrílamida, Isoparafina C13- C14, Lauret-7, Hidantoína DMDM, Metilcloroisotiazolinona, Metilisotiazolinona, Cloruro de magnesio, Nitrato de magnesio.

3.3.4. Especificaciones

Crema blanquecina amarillenta.

3.4. PROCEDIMIENTO

3.4.1. Aspectos éticos

Basados en el Reglamento de Ensayo Clínicos en el Perú D.S. N° 017-2006 ⁽¹⁾ según se indica:

TÍTULO II: Del respeto a los Postulados Éticos; Artículo 10º: Consentimiento informado.

TÍTULO III: De los Sujetos en Investigación. Capítulo II: Del Consentimiento Informado; Artículo N° 32: Requisitos para el Consentimiento Informado; Artículo N° 33: Otorgamiento del Consentimiento Informado; Artículo N° 34: Compensación a los Sujetos en Investigación.

Aprobación del proyecto y protocolo de investigación por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud mediante Oficio N° 027-2009-COMITÉ DE ETICA/INS del 06 de agosto de 2009. (Anexo 3)

3.4.2. Forma de aplicación de las muestras

3.4.2.1. *Repeated Insult Patch Test (RIPT)* ⁽³⁹⁾

Zona de aplicación: zona superior externa del brazo.

Se usó 0,2 gramos del producto que fueron aplicados en el área del papel de filtro (1,5 cm x 1,5 cm). Posteriormente, el papel filtro fue colocado en la zona de aplicación apropiada para formar una zona oclusiva. En éste estudio utilizamos dos cremas como control. La crema experimental, crema reductora de estrías (BEL-030509), se aplicó en un primer papel filtro. En un segundo papel filtro se colocó petrolato como control negativo 1, ya que no presenta ingrediente activo en contraste con la crema experimental. En un tercer papel

filtro se colocó una crema comercializada en el mercado, Crema Nivea, como control negativo 2 que por cumplir con sus respectivas especificaciones nos permitió comparar el grado sensibilidad dérmica. Éstas tres cremas fueron aleatorizadas cada fecha de aplicación asignándoseles las letras A, B y C (Anexo 4). Estos parches de papel filtro fueron adheridos en la parte superior externa del brazo de los participantes.

3.4.2.2. Primera fase (Induction period)

Los parches de papel filtro fueron aplicados 3 veces por semana (lunes, miércoles y viernes) por un total de 9 aplicaciones. La zona de aplicación fue marcada para asegurar la continuidad de la aplicación del parche. En la primera sesión se instruyó a los participantes en la forma de retirar el parche para que ellos los puedan retirar en casa en las siguientes ocasiones, 24 horas después de cada aplicación. La evaluación de la zona (Anexo 5) se realizó justo antes de la siguiente aplicación.

Si un participante no se encuentra en las condiciones de reportar una determinada fecha, se permite obviar ese día, puesto que la falta de este dato no sería estadísticamente significativa para la evaluación en general.

Con excepción de la primera lectura supervisada, si cualquier prueba revela una reacción moderada (nivel 2) durante la primera fase, la zona de aplicación debe ser trasladada a una zona adyacente. Las aplicaciones son discontinuadas si la reacción nivel 2 es observada en la nueva zona de aplicación. Las aplicaciones también deberán ser discontinuadas si se presentan reacciones marcadas (nivel 3) o severas (nivel 4).

Los periodos de descanso consistieron en las 24 horas siguientes al retiro del parche cada martes y jueves y las 48 horas siguientes al retiro del parche el día sábado.

3.4.2.3. Segunda fase (Challenge period)

Aproximadamente dos semanas después del final de la Primera fase (Induction period) la siguiente fase se inició con la aplicación de las cremas en una zona no utilizada adyacente a la zona de la Primera fase, siguiendo el mismo procedimiento utilizado para ésta. El parche fue retirado y un médico

dermatólogo evaluó la zona 24 horas y 72 horas después de la aplicación (Anexo 5).

OBSERVACIONES:

Las muestras se usaron puras, sin diluir.

Los parches de papel filtro fueron aplicados en piel sana sobre la parte superior externa del brazo, la cual debe estar libre de ungüentos y grasa.

Se hizo la recomendación que el participante tome una ducha antes de la prueba.

Previo a las aplicaciones, la piel fue limpiada con alcohol.

El parche de papel filtro se colocó desde la parte inferior presionando de abajo hacia arriba para que salga el aire. Una vez aplicado el parche, se hizo presión con los dedos para que la crema se distribuya uniformemente. Luego se hizo presión, apretando suavemente con la palma de la mano contra el brazo especialmente en las esquinas para asegurar una buena adherencia.

Cada participante sirvió como su propio autocontrol, excepto en el caso que haya aparecido irritación severa o corrosión cutánea, en el que debe ser excluido del estudio.

IV. EVALUACIÓN

4.1. CRITERIO DE EVALUACIÓN

El punto final primario a evaluar en este estudio es la irritación primaria o acumulativa y/o sensibilización alérgica por contacto.

La escala de evaluación es la establecida por la ICDRG (Ver tabla N° 1 de la página 9).

V. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la interpretación de los resultados, se creó una base de datos utilizando el paquete estadístico SPSS versión 17, para la elaboración de tablas univariadas expresadas en cantidades y porcentajes con sus respectivos gráficos de pasteles y barras. Asimismo se realizó tablas bivariadas expresadas en porcentajes y con sus respectivos gráficos de barra.

VI. RESULTADOS

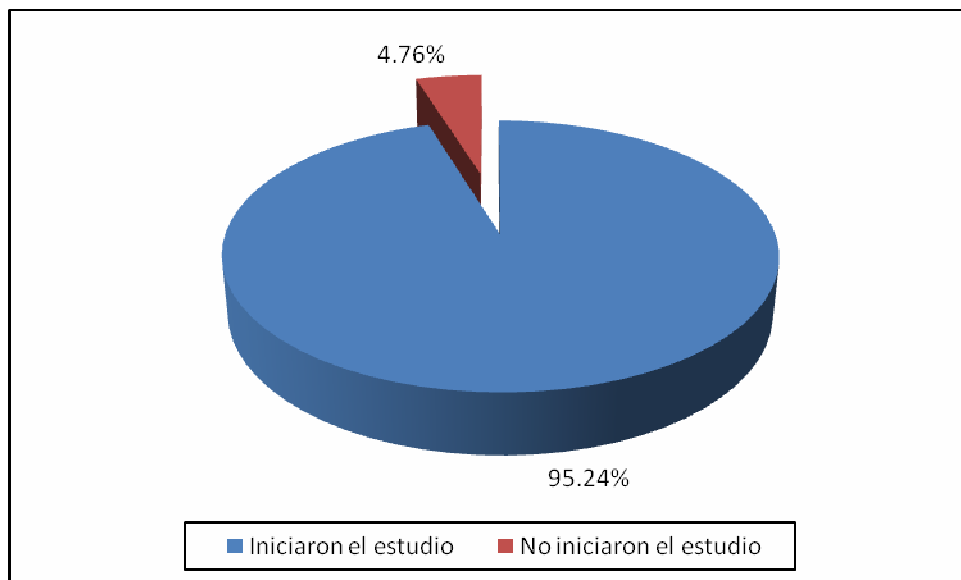


Figura N°1

Cantidad de participantes que iniciaron el estudio realizado con la crema reductora de estrías (BEL-030509)

Se aprecia que de un total de 63 encuestados el 95,24 % inició el estudio, mientras que el 4,76 % restante no lo hizo dado que no cumplía con los criterios de inclusión. (Ver Anexo 7, Tabla N°2)

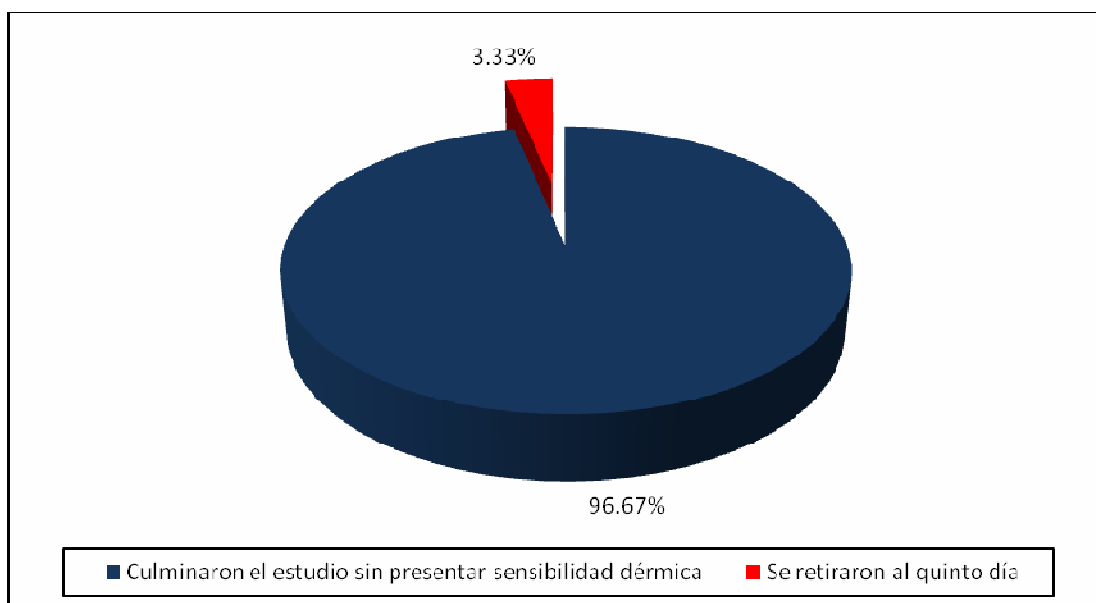


Figura N°2
Adherencia de los participantes al estudio realizado con la crema reductora de estrías (BEL-030509)

Se aprecia que de los 60 participantes el 96,67 % culminó el estudio realizado con la crema reductora de estrías (BEL-030509) sin presentar sensibilidad dérmica, mientras que el 3,33 % se retiró al quinto día. (Ver Anexo 7, Tabla N°3)

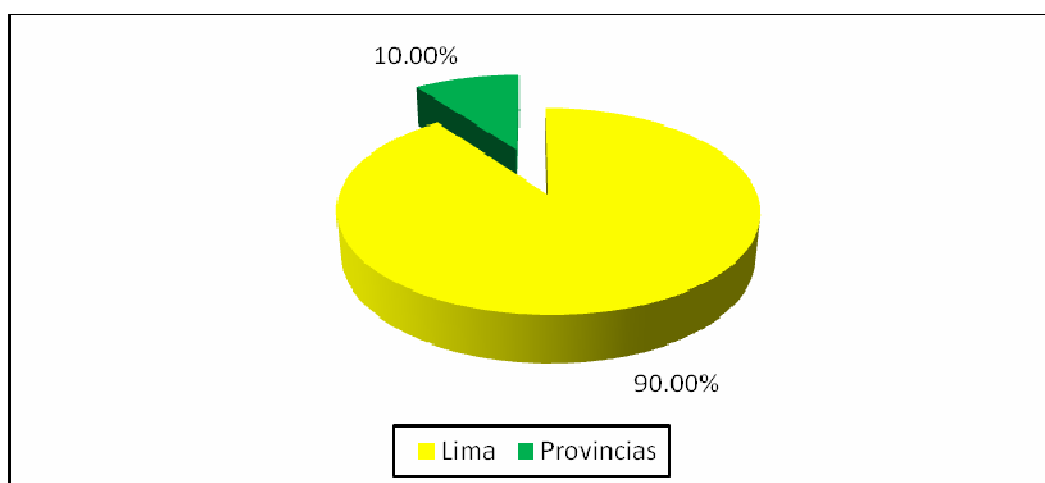


Figura N°3
Distribución de los participantes en el estudio realizado con la crema reductora de estrías (BEL-030509) de acuerdo al lugar de nacimiento

Se aprecia que de los 60 participantes en el estudio realizado con la crema reductora de estrías (BEL-030509) el 90,00 % es de Lima y el 10,00 % es de provincia. (Ver Anexo 7, Tabla N°4)

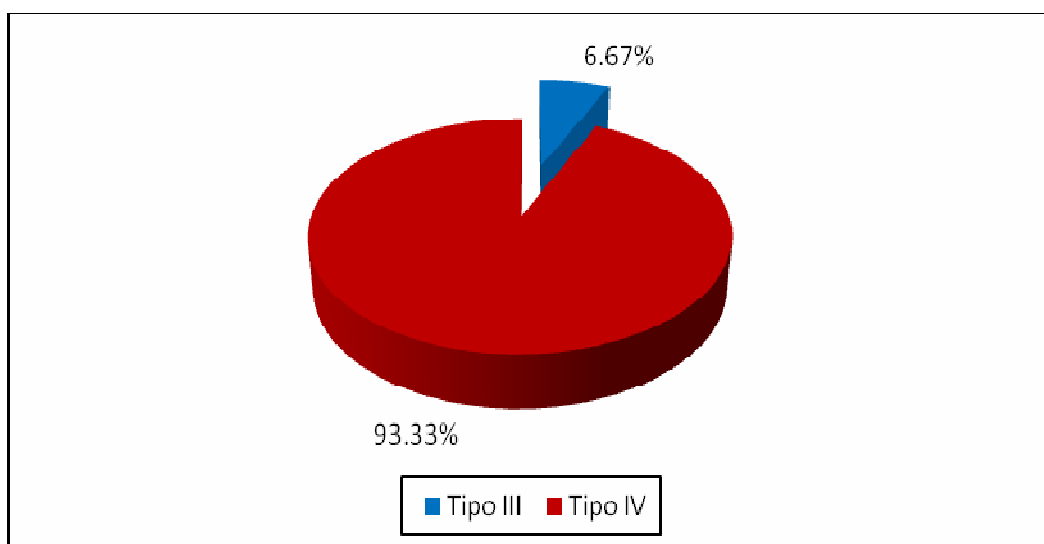


Figura N° 4
Distribución de los participantes en el estudio realizado con la crema reductora de estrías (BEL-030509) de acuerdo a su fototipo de piel

Se aprecia que de los 60 participantes en el estudio realizado con la crema reductora de estrías (BEL-030509) el 93,33 % presenta fototipo III y el 6,67 % presenta fototipo IV. (Ver Anexo 7, Tabla N°5)

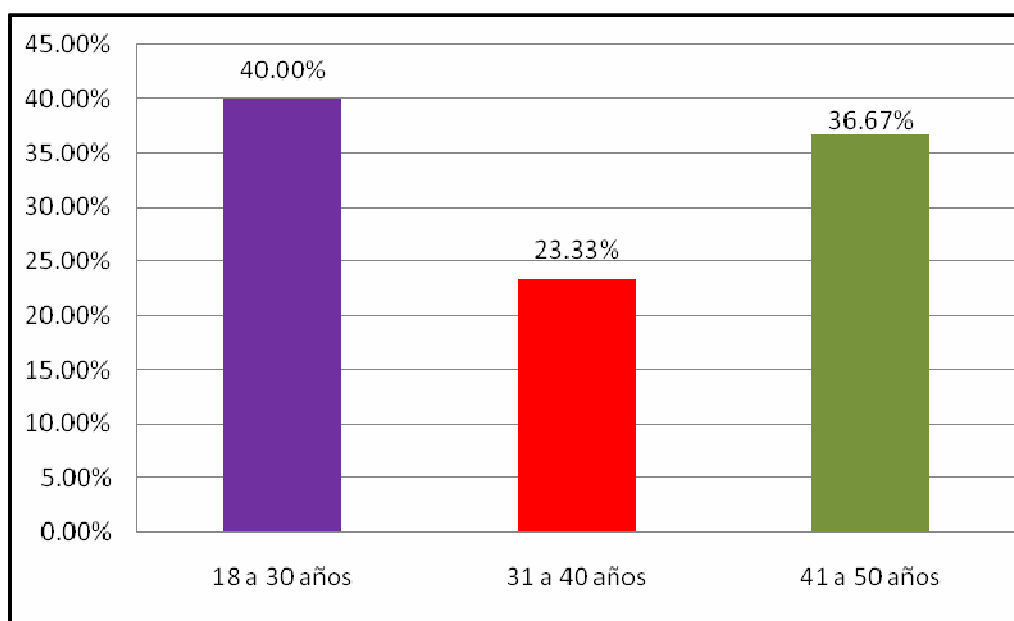


Figura N°5
Distribución etaria de los participantes en el estudio realizado con la crema reductora de estrías (BEL-030509)

Se aprecia que de los 60 participantes en el estudio realizado con la crema reductora de estrías (BEL-030509) el 40,00 % de los participantes tiene entre 18 y 30 años, el 23,33 % tiene entre 31 y 40 años, y el 36,67 % tiene entre 41 y 50 años. (Ver Anexo 7, Tabla N°6)

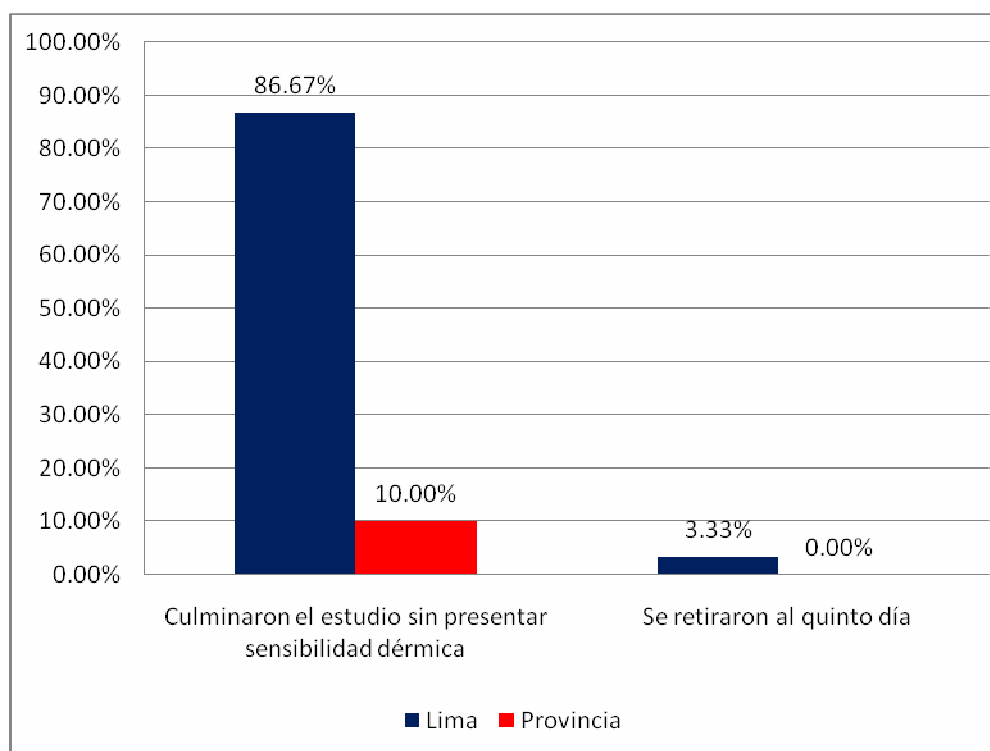


Figura N°6
Determinación del porcentaje de participantes que no presentaron
sensibilidad dérmica a la crema reductora de estrías (BEL-030509) según
lugar de nacimiento

Del total de participantes que culminaron el estudio de la crema reductora de estrías (BEL-030509) sin presentar sensibilidad dérmica, el 86,67 % es de Lima y el 10 % es de provincia; mientras que del total de participantes que se retiraron al quinto día el 3,33 % es de Lima. (Ver Anexo 7, Tabla N°7)

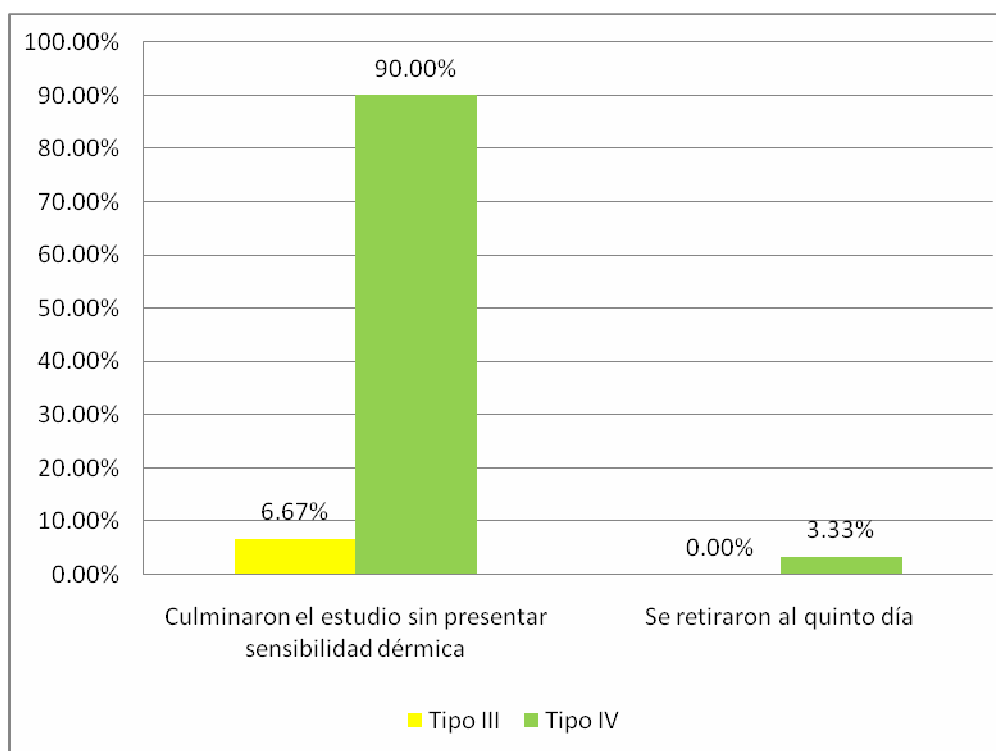


Figura N°7
Determinación del porcentaje de participantes que no presentaron
sensibilidad dérmica a la crema reductora de estrías (BEL-030509) según
fototipo de piel

Del total de participantes que culminaron el estudio de la crema reductora de estrías (BEL-030509) sin presentar sensibilidad dérmica, el 6,67 % presenta fototipo III y el 90,00 % presenta fototipo IV; mientras que del total de participantes que se retiraron al quinto día el 3,33 % presenta fototipo IV. (Ver Anexo 7, Tabla N°8)

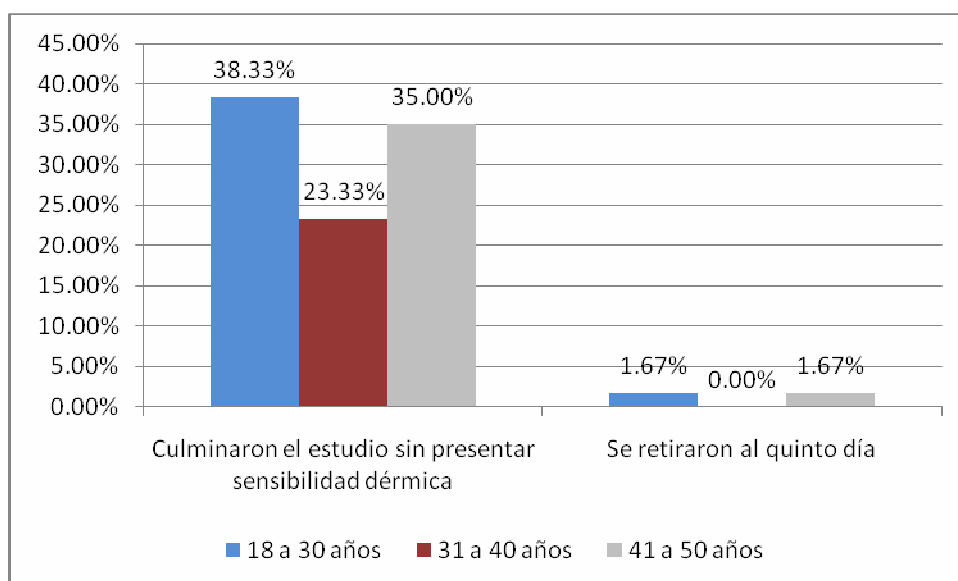


Figura N°8
Determinación del porcentaje de participantes que no presentaron
sensibilidad dérmica a la crema reductora de estrías (BEL-030509) según
grupo etario

Del total de participantes que culminaron el estudio sin presentar sensibilidad dérmica, el 38,33 % tiene entre 18 y 30 años, el 23,33 tienen entre 31 y 40 años y el 35 % tiene entre 41 y 50 años. Del total de participantes que se retiraron al quinto día el 1,67 % tiene entre 18 y 30 y el 1,67 % tiene entre 41 y 50 años. (Ver Anexo 7, Tabla N°9)

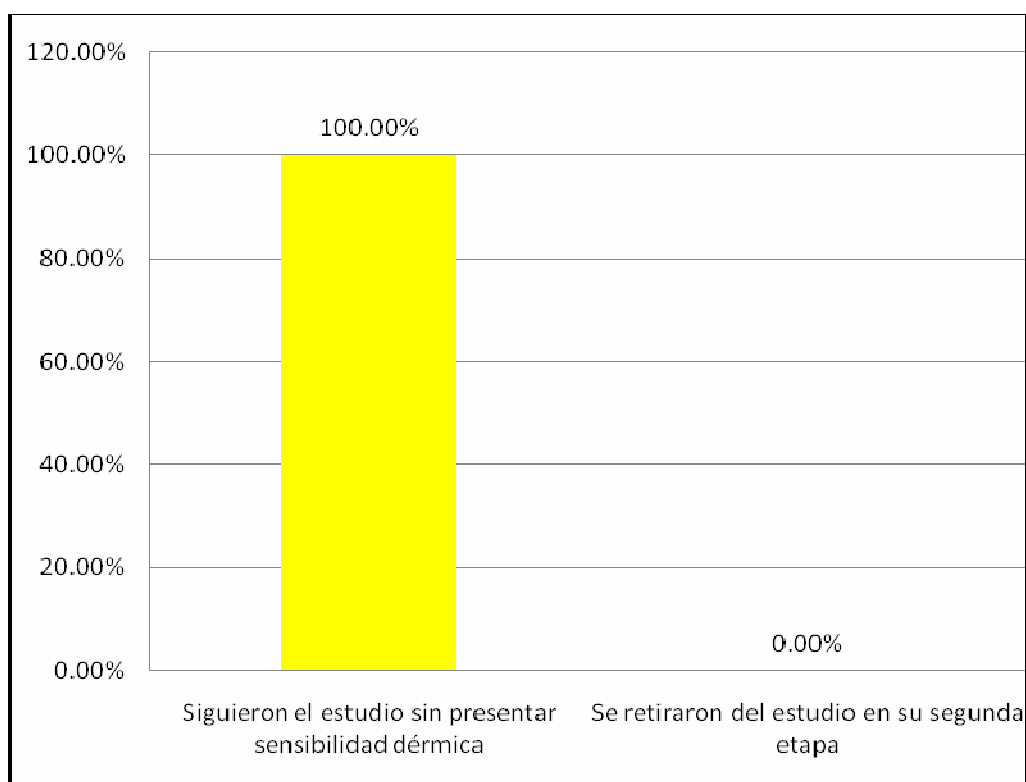


Figura N°9
Cantidad de participantes que siguieron el estudio de la crema reductora de estrías (BEL-030509) en su segunda etapa

Se aprecia que del total de participantes que siguieron el estudio de la crema reductora de estrías (BEL-030509) en la segunda etapa (N=58) el 100 % no presentó sensibilidad dérmica (Ver Anexo 7, Tabla N° 10).

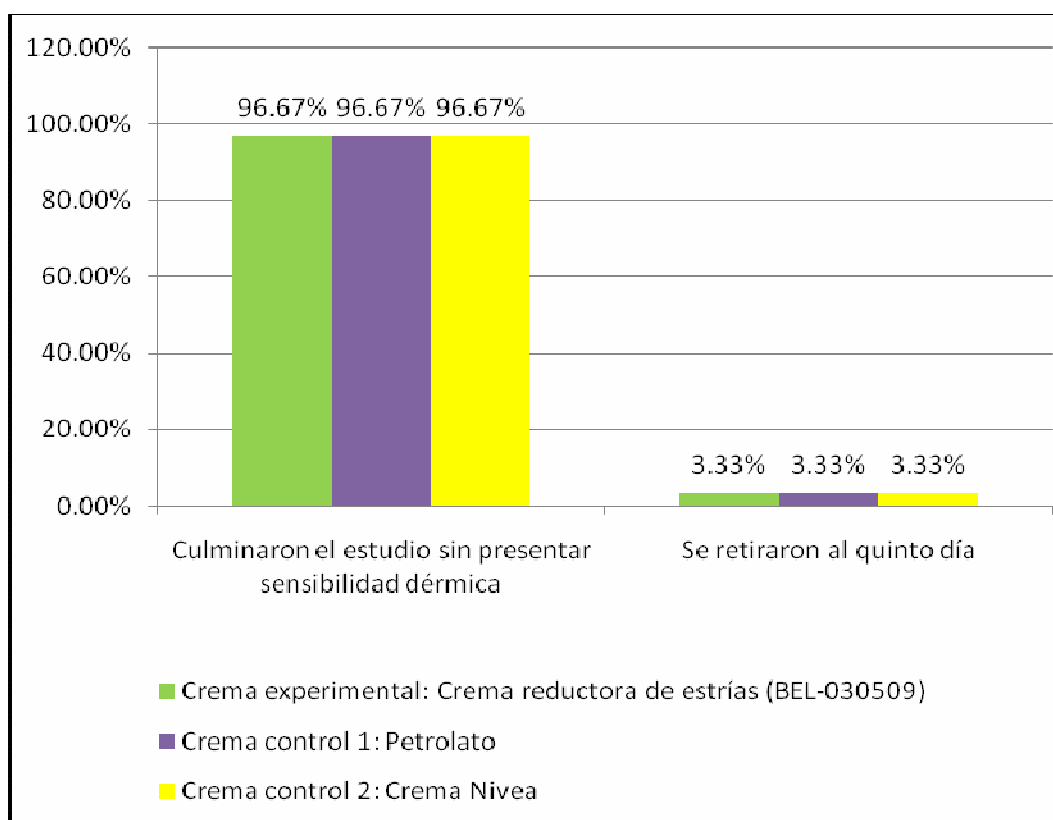


Figura N°10

Comparación de las cremas utilizadas en el estudio de la crema reductora de estrías (BEL-030509) según presencia de sensibilidad dérmica

Se aprecia que las 3 cremas que fueron utilizadas en el estudio de la crema reductora de estrías (BEL-030509) no provocaron sensibilidad dérmica en el 96,67 % de los participantes, mientras que el 3,33 % se retiró al quinto día. Cabe resaltar que éste 3,33 % de participantes no presentó sensibilidad dérmica durante su permanencia en el estudio. (Ver Anexo 7, Tabla N°11).

VII. DISCUSIÓN

En el presente estudio, realizado en las instalaciones del laboratorio de Evaluación Sensorial de la Corporación Belcorp, en el que se evaluó la seguridad del uso de la Crema reductora de estrías (BEL-030509), se demostró que la aplicación de la crema estudiada no provocó la aparición de ninguna reacción en la piel de las personas participantes que pudiera evidenciar sensibilidad dérmica, resultado similar a los encontrados en los estudios que son realizados por empresas cosméticas con la finalidad de realizar estudios previos a la liberación y lanzamiento al mercado de sus productos; sin embargo, se debe tener en cuenta que variables importantes en este tipo de estudios son las mencionadas en los criterios de exclusión e inclusión y que pueden ser determinantes en la obtención de los resultados, tales como antecedentes familiares, edad y raza de los participantes considerando las diferencias genéricas a nivel mundial, lo que debe ser considerado al evaluar la seguridad de un producto cosmético cuando va a ser dirigido a un grupo geográfico específico.

Criterios de inclusión de gran relevancia también fueron la ausencia de enfermedades cutáneas, el no uso de medicamentos esteroides o antihistamínicos, los cuales podrían ser eventuales causantes de la aparición de alguna reacción tras la aplicación de la crema en estudio.

En el presente estudio hemos utilizado dos controles negativos, petrolato y la Crema Nivea, comercializada en el mercado, con la finalidad de comparar los resultados obtenidos con la crema experimental. El uso del petrolato como control se sustenta en su inocuidad lo que permite evidenciar los posibles resultados positivos obtenidos con la aplicación de la crema experimental. Es de gran importancia también el uso de una crema comercializada en el mercado como segundo control, puesto que por ser una crema comercial, cumple con todas las especificaciones técnicas correspondientes, entre otras exigencias requeridas para la obtención de su registro sanitario; por lo tanto, permite contrastar de forma eficaz los posibles resultados positivos obtenidos

con la aplicación de la crema experimental. Cabe resaltar que el uso de cremas comerciales como patrones de comparación en este tipo de estudios, se viene dando cada vez con mayor frecuencia, tal es el caso de un estudio ⁽³⁶⁾ realizado en Brasil en el que se compara el efecto de la crema de Pimecrolimus frente a tres cremas hidratantes comerciales en la hidratación de la piel y la pérdida de agua transepidérmica.

Tal como se observa en el Anexo 7, Tabla N° 3, dos pacientes se retiraron al quinto día de iniciado el estudio por razones ajenas al estudio. Se debe resaltar que en la evaluación de estas dos personas, mientras permanecieron en el estudio, ninguna de ellas tuvo reacción alérgica tras la aplicación de la crema.

La degeneración celular de la piel relacionada con la edad hace que esta sea susceptible a diferentes alérgenos. Sin embargo, considerando esta relación de condición-efecto, en el Anexo 7, Tabla N° 9, se observa que aproximadamente la tercera parte de la población que participó en el estudio son personas pertenecientes al rango superior de edad (entre 41 y 50 años) por ello ni una de ellas, al igual que las personas de rangos inferiores de edad, presentó reacción alguna tras la aplicación de la crema. Este hallazgo fortalece la comprobación de la seguridad de la crema en estudio a la dosis de 0.2 g por aplicación.

En el presente estudio se realizó las dos fases de pruebas para demostrar la inocuidad de productos cosméticos antes de su lanzamiento al mercado. Previo a realizar el estudio clínico mediante el método Patch Test en humanos, se realizó el estudio preclínico, que mediante el método OECD 406, demostró que la crema en estudio no produce sensibilidad cutánea en cobayos conforme consta en el Anexo 6.

Para evitar reacciones falsas positivas todos los componentes del patch test deben estar, dentro de lo posible, libres de alérgeno.

Los efectos colaterales de este tipo de prueba son sobre todo los producidos por el efecto oclusivo de las cintas adhesivas, el calor, la falta de baño durante los días que dura la prueba, lesiones eczematosas, prurito, foliculitis, entre

otros. Cabe resaltar que en el presente estudio, no se presentó ningún efecto colateral.

Si la crema en estudio produce irritación alérgica, es necesario realizar la indagación de la causa que la produjo. Uno de los causantes puede ser algún componente de la formulación, por lo que se debe realizar la separación de los componentes y realizar la prueba con cada uno de ellos.

Los motivos por los cuales los participantes se retiraron al quinto día, son de carácter personal de cada uno de ellos y ajenos al estudio, este retiro se encuentra establecido en los lineamientos del consentimiento informado, firmado previamente por ellos, donde se prevé que su participación voluntaria puede culminar cuando ellos lo consideren pertinente, de acuerdo a lo establecido en la normatividad concerniente a ensayos clínicos ^(1; 2).

Actualmente, la obesidad es considerada por la OMS como un factor predisponente para el desarrollo de enfermedades frecuentes de carácter funcional y también de carácter psicológico. Uno de los signos más frecuentes de este problema es la aparición de estrías, mientras una persona se encuentra en estado de obesidad o después de haber logrado reducir su índice de masa corporal (IMC), lo que influye psicológicamente en las personas y en el desarrollo normal de sus actividades diarias. Asimismo, durante el embarazo, se produce una distensión de la piel como consecuencia del aumento del tejido subyacente (adiposo y conjuntivo); si no se toman medidas preventivas, las estrías aparecen entre el 75 % y 95 % de las gestantes, con mayor proporción en mujeres primerizas ⁽³⁵⁾. Ante esta problemática, en el presente estudio se desarrolló una crema reductora de estrías.

Se demostró que la Crema reductora de estrías (BEL-030509) no produce efectos tóxicos en la piel, esto debido a que las materias primas utilizadas en su fabricación cumplen con las especificaciones de estándares de calidad e inocuidad garantizando de esta manera la seguridad de su uso, lo cual se demuestra con la no presencia de sensibilidad dérmica en las personas participantes.

El alcance de la metodología utilizada para determinar la seguridad de la Crema reductora de estrías (BEL-030509) aplica a la evaluación de todo tipo de crema cosmética, con lo que pretendemos se implemente como parte de la evaluación de los productos cosméticos utilizados en el país, por parte de los fabricantes nacionales y extranjeros y por parte de la autoridad sanitaria del país para efectos de control y vigilancia.

VIII. CONCLUSIONES

1. La **crema reductora de estrías (BEL-030509)** no produce sensibilidad dérmica a las dosis de 0,2 g por aplicación.
2. La **crema reductora de estrías (BEL-030509)** no presenta ningún riesgo de producir irritación primaria o acumulativa y/o sensibilización alérgica por contacto epidérmico a las dosis de 0,2 g por aplicación, por lo tanto su uso es seguro.

IX. RECOMENDACIONES

1. Ante un resultado no conforme, se debe realizar la trazabilidad y la revisión de los registros y documentos mínimos exigidos por las Normas de Buenas Prácticas para la Industria del Cosmético en la Comunidad Andina (Anexo 2 de la Decisión 516) del proceso de fabricación del producto para identificar alguna característica de los insumos o el proceso de fabricación, así como alguna desviación, que puedan ser causantes de la propiedad irritativa del producto terminado.
2. Puesto que Perú se rige por la Decisión 516 de la Comunidad Andina de Naciones en materia de cosméticos, en el país se adoptan, entre otras, las directivas de la Unión Europea relacionadas con la regulación de ingredientes cosméticos incluyendo la fecha límite para no emplear animales en las pruebas que evalúan seguridad (Comunidad Andina de Naciones, 2002). En este contexto, es importante que en el país se cuente con técnicas alternativas al uso de animales para evaluar la seguridad en primera instancia.
3. Brindar orientación al usuario sobre los productos cosméticos acerca de las condiciones que pudieran ocasionar irritación alérgica.
4. Implementar un laboratorio de toxicología cosmética en la Facultad de Farmacia y Bioquímica ante la falta de existencia de uno en el país. Su importancia radicaría en la necesidad de garantizar la seguridad del uso de productos cosméticos.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Decreto Supremo N°017-2006 -SA
2. Ministerio de Salud. Decreto Supremo N°006- 200 7-SA
3. Kozlowski A., Rancy M. Formulating Strategies in Cosmetics Science. 1a edición. USA: Allured Books; 2009.
4. Gastón G, Valdivieso A, Herrera Y. Estudio del posible efecto toxico agudo oral de 5 materias primas en la elaboración de cosméticos. XIX Congreso Latinoamericano e Ibérico de Químicos Cosméticos (COLAMIQC XIX). Ecuador, Guayaquil 2009.
5. Farage M, Maibach H. Sensitive Skin Syndrome: Methodological Approaches. Cosmetics & Toiletries magazine 2008; 9: 28 – 33
6. Flossy I, Ochei M, Pharm M. An Epidemiological Survey on the Presence of Toxic Chemicals in Soaps and Cosmetics used by Adolescent Female Students from a Nigerian University. J Int Women's Studies 2004; 5:85-92
7. Holtz R. Reach and In vitro Alternatives: Skin Irritation Testing. Cosmetics & Toiletries magazine 2008; 2: 44 – 48
8. INVITTOX.2009. In vitro Toxicology Techniques Data Bank. Disponible: www.invittox.com (Día de acceso: 05.05.2009).
9. Clemmensen A, Andersen F, Petersen T, Kalden H, Melgaard A, Andersen E. The irritant potential of *n*-propanol (nonanoic acid vehicle) in cumulative skin irritation: a validation study of two different human *in vivo* test models. Skin Irritation. Cosmetics & Toiletries magazine 2008; 14: 277 – 286.

10. Pargas A, León M, Hernández A, Junco J. Prueba de irritabilidad dérmica primaria del *Plantago major* L. Rev Cubana Plant Med. 1996; 3: 46 – 48
11. Wattanakrai P, Suwanachote S, Kulkollakarn S, Rajatanavin N. The study of Human skin irritation of a novel Herbal skin care Product and Ingredients by Human Single closed Match Testing. J Med Assoc Thai. 2007; 90: 1116 – 1122
12. Genio M, Yamamoto R, Kojima H, Konishi H, Klausner M. Evaluation of a new alternative to Primary Draize skin Irritation testing using the Epiderm Skin Model. Altern Animal Test Experiment. 1998; 5: 195 – 200.
13. Yélamo C, Velásquez M. Comparación del Potencial de Irritación Dérmica en Conejos, de diferentes Formas Cosméticas Registradas en Venezuela. Cosmética; 2000: 45: 17 – 30.
14. <http://www.cosmeticsdesign-europe.com/Formulation-Science/Cell-module-system-could-help-replace-animal-testing-in-cosmetics> (Día de acceso: 20.10.2009).
15. Westmoreland C, Fentem J. Animal Testing in the Frame of New Legislation. SOUFW – JOURNAL. 2004; 130: 47 – 55.
16. Goldemberg R. Reflexiones sobre Cuestiones de Legislación (ensayos de irritación, la crueldad sobre animales, etc). Cosmética. 1994; 27: 7 – 16.
17. Frosch P, Kligman A. The soap chamber test. J Am Acad Dermatol. 1979; 1, 35-41.
18. Robinson M, Kruszewski F, Al-Atrash J, et al. Comparative assessment of the acute skin irritation potential of detergent formulations using a

- novel human 4-h patch test method. *Food Chem Toxicol* 2005; 43:1703 – 1712.
19. Robinson M, Perkins M. A strategy for skin irritation testing. *Am J Contact Dermat* 2002; 13: 9 – 21.
20. Pantini G. Using Perfluoropolyether Phosphate to Lower pH Without Increasing Skin Irritation. *Cosmetics & Toiletries magazine* 2005; 10: 79 – 88.
21. Echevarría C, Fernández J, Armario J, González. Estudio retrospectivo de la sensibilización a cloruro de cobalto. *Folia dermatol.* 2004; 15: 18-22.
22. Pillai S, Oresajo C, Hayward J. Ultraviolet radiation and skin aging: roles of reactive oxygen species, inflammation and protease activation, and strategies for prevention of inflammation-induced matrix degradation. *Int J Cosmetic Science.* 2005; 27: 17 – 34
23. Bertin C, Zunino H, Lanctin M, Stamatas G, Camel E, Robert C, Issachar N. Combined retinol-lactose-glycolic acid effects on photoaged skin: a double-blind placebo-controlled study. *Int J Cosmetic Science.* 2008; 30:175-182
24. Gastón G, Valdivieso A, Herrera Y. Ensayos de irritabilidad ocular, dérmica y de fototoxicidad de los perfumes exigidos por la autoridades regulatorias. XIX Congreso Latinoamericano e Ibérico de Químicos Cosméticos (COLAMIQC XIX). Ecuador, Guayaquil 2009.
25. ISO/IEC 17025:2005 (ES) Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración.

26. Entidad Nacional de Acreditación (ENAC). Guía Para la Acreditación de Laboratorios de Análisis Sensorial. G-ENAC-02. Rev.1 de Octubre 2003: 1-14.
27. OECD 406 Guideline For Testing Of Chemicals. Adopted: 17/07/92
28. Agner T, Held E, West W, Gray J. Evaluation of an experimental patch test model for the detection of irritant skin reactions to moisturisers. *Skin Research and Technology*. 2000; 6: 250-254
29. Lakshmi C, Srinivas C, Anand C, Mathew C. Irritancy ranking of 31 cleansers in the Indian market in a 24-h patch test. *Int J Cosmet Science*. 2008; 30: 277-283.
30. Carbajo J. Cosmética osmótica del balneario de Lanjarón. *Anales de Hidrología Médica*. 2007; 2: 47 – 64.
31. http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVrevistas/dermatologia/es_%20set%202000/met_diag.htm (Día de acceso: 10.06.2009).
32. Spiewak R. Patch testing for Contact Allergy and Allergic Contact Dermatitis. *The Open Allergy Journal*. 2008; 1: 42-51.
33. Park S, Lee E, Hong W, Song H, Shin J. A case of Occupational Allergic Contact Dermatitis due to PVC Hose. *J Occup Health*. 2008; 50: 197-200.
34. Jaramillo-García C, Lopera-Calderón M, Zuluaga De Cadena A. Factores relacionados con la aparición de estrías atróficas en mujeres adolescentes de dos establecimientos educativos. *Rev CES Med*. 2009; 23: 69-79.
35. <http://external.doyma.es/pdf/4/04v19n02a02009pdf001.pdf> (Día de acceso: 10.07.2009).

36. Vergnanini A, Aoki V, Takada R, Madi J. Comparative effects of pimecrolimus cream vehicle and three commercially available moisturizers on skin hydration and transepidermal water loss. 2010; 21: 126 – 129.
37. Bertin C, Zunino H, Lanctin M, Stamatias G, Camel E, Robert C, Issachar N. Combined retinol-lactose-glycolic acid effects on photoaged skin: a double-blind placebo-controlled study. *Int J Cosmet Science*. 2008; 30: 175 – 182.
38. Rao J, Gold M, Goldman M. A two- center, double-blinded, randomized trial testing the tolerability and efficacy of a novel therapeutic agent for cellulite reduction. *J Cosmet Derm*. 2005; 4: 93 – 102.
39. http://piel.com.ve/publicaciones/dermatosis_profesionales/capitulo_3.pdf (Día de acceso: 19.06.2009).

XI. ANEXOS

ANEXO 1:

CUESTIONARIO PARA LAS PERSONAS VOLUNTARIAS PARTICIPANTES EN LA EVALUACION

PREGUNTAS		SI	NO
1	En general su salud es buena?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Está en estado de gestación o dando de lactar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Tiene alguna enfermedad sistémica? <input type="checkbox"/> Hipertensión <input type="checkbox"/> Tiroidopatía <input type="checkbox"/> Depresión / Ansiedad Otras: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Hace uso de algún medicamento tópico o sistémico? ¿Cuál?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	¿Es alérgico a algún medicamento o producto tópico? ¿Cuál?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	¿Tiene alguna enfermedad dermatológica? ¿Cuál?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	¿Tiene alguna anormalidad o síntomas en la zona de aplicación del producto? ¿Cuál?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	¿Es normal el examen dermatológico de la zona posterior?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Fototipo de piel <input type="checkbox"/> I - Piel blanca <input type="checkbox"/> II - Piel blanca <input type="checkbox"/> IV - Piel trigueña moderada <input type="checkbox"/> V - Piel trigueña oscura <input type="checkbox"/> III - Piel trigueña clara <input type="checkbox"/> VI - Piel negra		
10	Criterios específicos de inclusión Rango de edad de 18 a 50 años Fototipo I a IV Piel intacta en el sitio de aplicación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Criterios específicos de exclusión Alguna marca en la zona de prueba que pueda interferir con la evaluación o posibles reacciones cutáneas (desórdenes de pigmentación, malformaciones vasculares, escaras, pilosidad aumentada, quemaduras solares, etc) Dermatosis activa (local o diseminada) que pueda interferir con los resultados del estudio Embarazo y lactancia Historia previa de reacciones alérgicas, irritación o sensación intensa de discomfort ante productos de uso tópico, cosméticos o medicamentos Voluntarios con historia de alergia al material usado en el estudio Historia previa de atopía Historia previa de patologías agravadas o causadas por radiación ultravioleta Personas con inmunodeficiencias Personas con trasplante de riñones, corazón o hígado Exposición intensa a la luz solar o a sesiones de bronceado hasta 15 días antes de iniciar la evaluación Planes de exposición intensa a la luz solar o sesiones de bronceado durante evaluación Planes de baños en el mar, ir a la piscina o al sauna durante la evaluación Personas que practican deportes acuáticos Uso de los siguientes medicamentos tópicos o sistémicos: inmunosupresores, antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroides y corticoides hasta dos semanas antes de la selección de las personas Tratamiento oral o tópico con vitamina A hasta tres meses antes de iniciado el estudio Vacunas programadas durante el periodo de estudio o tres semanas antes del estudio Participación en otro estudio Cualquier condición que el investigador comprometedor para la evaluación del estudio Historia de falta de adherencia o disposición para adherirse al estudio Profesionales involucrados directamente con la ejecución del estudio y familiares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	¿Aprobado para el estudio? Si la respuesta es NO, ¿Por qué?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Médico a cargo
Fecha:

13 ¿Ha usado alguno de los siguientes medicamentos durante el estudio?

--	--

Antiinflamatorios no esteroideos

--	--

Corticoides

--	--

Antihistamínicos

--	--

Inmunosupresores

--	--

Vitamina A

--	--

Tratamientos estéticos, cosméticos o dermatológicos

--	--

14 Al final de la prueba, ¿ha tenido o tiene alguna queja después de haber usado el producto?

--	--

Si la respuesta es SI, ¿Por qué?

Certifico que la información brindada arriba es verdadera.

Médico a cargo
Fecha:

ANEXO 2:

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO DEL PROYECTO

Estudio clínico doble ciego controlado para determinar la capacidad potencial de producir irritación primaria o acumulativa y/o sensibilización alérgica por contacto de una crema reductora de estrías (BEL-030509)

EQUIPO DE INVESTIGADORES

Nosotros, Carlos Santos Bravo Ccatamayo y Julio César Luque Espino, investigadores egresados de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM, asesorados por el Dr. Jesús Lizano Gutiérrez, profesor principal de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM y el Dr. Martín David Salomón Neira, y con la aprobación del Centro Institucional de Ética (CEI) del Instituto Nacional de Salud (INS), solicitamos a usted su colaboración para la realización de éste trabajo de investigación. Le pedimos entender todos los pasos en detalle y, si está de acuerdo, firmar el consentimiento informado

INTRODUCCIÓN / PROPÓSITO

La toxicología de los productos cosméticos ha sido un área poco estudiada en el Perú y siendo conocedores de la inocuidad propia de los productos cosméticos, en el presente estudio pretendemos establecer la capacidad de un producto para causar irritación alérgica, siendo esto de gran importancia dada la gran cantidad de usuarios que consumen productos cosméticos y que están expuestos a los posibles efectos irritantes que éstos puedan causar.

Los propósitos del estudio de investigación son:

- Determinar mediante el contacto epidérmico repetitivo la capacidad potencial de la sustancia estudiada para inducir irritación primaria o acumulativa y/o sensibilización alérgica por contacto.
- Evaluar el riesgo de irritación primaria o acumulativa y/o sensibilización alérgica por contacto de una crema reductora de estrías a través de pruebas repetitivas de contacto epidérmico (Repeated Insult Patch Test - RIPT).
- Demostrar la inocuidad dérmica de la crema reductora de estrías.

PARTICIPACIÓN

Su participación es completamente voluntaria y puede retirarse en el momento que usted lo decida. Su participación en el estudio se inicia con el llenado de una encuesta, la cual será evaluada por el dermatólogo responsable, quien verificará que cumpla los criterios de inclusión para participar en el estudio.

El diseño del estudio es doble ciego controlado, en el que usted y los investigadores desconocerán la identidad de las cremas del estudio al momento de aplicación. Su contribución garantizará un producto seguro y eficaz a la comunidad. Usted puede retirarse de la investigación en cualquier momento, si lo desea o así lo requiere, a discreción del investigador y sin que el cese de su participación esté sujeta a castigo alguno o recorte de sus derechos.

PROCEDIMIENTOS

Tres parches serán aplicados en la parte superior externa del brazo (hombro) 3 veces por semana (lunes, miércoles y viernes) por un total de 9 aplicaciones. Los tres parches corresponden cada uno a las tres cremas con las que se realiza la investigación, la crema en estudio, la crema control que es una crema comercializada actualmente en el mercado y una crema blanco que es vaselina pura, con la finalidad de establecer una comparación entre las tres muestras. La evaluación de la zona se realizará justo antes de realizar la siguiente aplicación; para ello, usted deberá venir cada día al lugar de ensayo para la

aplicación/lectura. Después de las 9 aplicaciones iniciales, usted tendrá un período de descanso de, aproximadamente, dos semanas. Luego, retornará al centro de ensayo para una nueva aplicación en donde el parche será retirado a las 24 horas de la aplicación y el dermatólogo evaluará la zona después del retiro del parche y 48 horas después del retiro del parche.

RIESGOS / INCOMODIDADES

El voluntario deberá informar cualquier molestia o incomodidad que pueda surgir durante la evaluación del producto, en tal caso el encargado del estudio evaluará al voluntario y de ser necesario lo excluirá del estudio, esto no coacta la libre voluntad del panelista a no seguir participando.

Las aplicaciones son discontinuadas si la reacción nivel 2 es observada en la nueva zona de aplicación. Las aplicaciones también deberán ser discontinuadas si se presentan reacciones marcadas (nivel 3) o severas (nivel 4) las cuales son observadas.

No moje el parche durante el período de aplicación. Si usted cambia alguno de sus hábitos, le pedimos que nos mantenga informados, de manera que podamos interpretar mejor los resultados.

No haga uso de algunos productos (desodorantes o antitranspirantes, talco en polvo, aceite de baño, cremas, lociones, perfumes, colonias y medicación tópica) en áreas cercanas a los sitios de estudio. Si usted usa alguno de estos productos o si toma medicación sistémica, por favor, háganoslo saber.

Todas las materias primas utilizadas en el producto están aprobadas para uso tópico y no son tóxicas. Sin embargo, de igual manera que con otros productos, pueden causar inesperadas reacciones como “enrojecimiento”, “hinchazón”, “picor” y “escozor” en los sitios de aplicación del producto;

En caso de intenso escozor u otros signos fuertes de irritación, por favor, infórmenos inmediatamente, viniendo al lugar de ensayo o contactándonos vía telefónica al 992973461 o 995111010.

BENEFICIOS

Usted será asesorado por un dermatólogo y se le hará un seguimiento durante toda la investigación. Cualquier duda que pueda tener durante o después del estudio, serán rápidamente resueltas.

Usted puede retirarse de la investigación en cualquier momento, si lo desea o así lo requiere, a discreción del investigador.

Nosotros le garantizamos que cualquier reacción adversa causada por el producto probado, será examinada por el dermatólogo y/o especialista a cargo del proyecto. Si es requerido, la medicación adecuada será provista para el tratamiento, así como nueva información pertinente.

Los investigadores responsables se comprometen con entregar al voluntario el producto en evaluación para su uso en el laboratorio.

ALTERNATIVAS

No aplicable.

COMPENSACIÓN

Los investigadores responsables se comprometen con entregar al voluntario:

- Gastos de Movilidad (s/5.00) por sesión.

CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN

Toda la información obtenida acerca de los sujetos voluntarios será de carácter confidencial.

El voluntario se compromete a guardar estricta reserva respecto de la información confidencial que me suministre la empresa. Deberá entenderse por “información confidencial” toda información que los investigadores suministren al voluntario durante la prueba, considérese, pero no se restringe a sólo lo siguiente: Nombre y/o código del producto en evaluación; Formatos de evaluación y Resultados y/o comentarios emitidos en las encuestas.

PROBLEMAS O PREGUNTAS

Si usted tuviese preguntas adicionales durante el desarrollo de este estudio, acerca de la investigación o sus derechos como participante en la investigación, puede dirigirse a:

Carlos Santos Bravo Ccatamayo; Asoc. Residencial Montecarlo Mz H prima Lote 01, Calle 22 - SMP Teléfono 992973461

Julio César Luque Espino; Av. 12 de Octubre 2359 Urb. COVITI – SMP; Teléfono 995111010

Centro Institucional de Ética (CEI) del Instituto Nacional de Salud (INS); Cápac Yupanqui 1400 – Jesús María; Teléfono 4719920 Anexo 175 ó 144.

CONSENTIMIENTO / PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación es completamente voluntaria, puede consultar con otras personas (familiares, médico o aquella que usted crea conveniente para poder participar en este estudio) y puede retirarse en el momento que usted lo decida.

Una copia de este documento se mantendrá en posesión de los investigadores responsables, y otra será entregada al sujeto voluntario.

HE LEIDO Y COMPRENDIDO EL PRESENTE DOCUMENTO. HE QUEDADO SATISFECHO/A Y MIS PREGUNTAS HAN SIDO RESPONDIDAS.

YO, VOLUNTARIAMENTE Y SIN PRESIÓN ALGUNA, ACEPTO MI PARTICIPACIÓN EN EL PRESENTE ESTUDIO.

Lima, de de 2009

NOMBRES Y FIRMA DEL PARTICIPANTE

.....
Firma del Participante
Apellidos y Nombres del Participante
DNI N°

.....
Firma del Investigador Responsable
Carlos Santos Bravo Ccatamayo
DNI N° 42718520

.....
Firma del Investigador Responsable
Julio César Luque Espino
DNI N° 43455669

ANEXO 3:



"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año de la Unión Nacional Frente a la Crisis Externa"

Jesús María, 06 de agosto del 2009

OFICIO N° 087 -2009-COMITÉ DE ETICA/INS

Señor
CARLOS SANTOS BRAVO CCATAMAYO
Investigador Principal
Escuela Académico Profesional de Toxicología
Facultad de Farmacia y Bioquímica – UNMSM
Jr. Puno 1002, Lima

Presente.-

ASUNTO: CONSTANCIA DE APROBACION DE PROTOCOLO

De mi consideración:

Mediante el presente, expreso a usted mi cordial saludo y a la vez hago de su conocimiento que el Comité Institucional de Ética en Investigación del INS, ha evaluado y APRUEBA el proyecto de investigación titulado "**Estudio clínico doble ciego controlado para determinar la capacidad potencial de producir irritación primaria o acumulativa y/o sensibilización alérgica por contacto de una crema reductora de estrías (BEL-030509)**", por lo que le hacemos llegar la Constancia de Aprobación respectiva, la misma que tendrá vigencia hasta el 06 de agosto del 2010.

Asimismo, le solicitamos hacer llegar un **Informe Semestral** de avance de ejecución del proyecto; de ser necesario presentar con un mes de anticipación la solicitud de extensión, cumpliendo los siguientes requisitos:

- Carta dirigida al presidente del CEI Q. F. Luis Enrique Moreno Exebio
- Haber cumplido con presentar **Informes Periódicos de Avance (formato G)**
- Haber cumplido con los compromisos ante el CEI, según documento adjunto.

Cualquier información adicional que usted requiera, agradeceremos comunicarse con nuestra oficina al 471-9920 anexo 2175 ó 2144.

Sin otro particular, reitero a usted las muestras de mi especial consideración.

Atentamente,




Q.F. Luis Enrique Moreno Exebio
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
Instituto Nacional de Salud

LME / NLF / hff

www.ins.gob.pe

Capac Yupanqui 1400 Jesús María

Reg 8247-09

Lima-Perú

Exp. 09-2009

CT (511) 471-9920



PERÚ

Ministerio de
SaludInstituto Nacional
de SaludComité Institucional de Ética
en Investigación

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año de la Unión Nacional Frente a la Crisis Externa"

CONSTANCIA

El que suscribe, Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud, deja constancia que el proyecto de investigación titulado **"Estudio clínico doble ciego controlado para determinar la capacidad potencial de producir irritación primaria o acumulativa y/o sensibilización alérgica por contacto de una crema reductora de estrías (BEL-030509)"**, ha sido **Evaluado y Aprobado** por nuestro Comité Institucional de Ética en Investigación, no habiéndose encontrado objeciones en dicho protocolo de acuerdo a los estándares propuestos por nuestro Comité, y que se ejecutara bajo la responsabilidad de los Tesisistas **Carlos Santos Bravo Ccatamayo** y **Julio Cesar Luque Espino**, en hombres y mujeres de 18 a 50 años de edad, con ausencia de cualquier enfermedad visible en la piel que pueda ser confundida con una reacción cutánea causada por el producto estudiado, incluyendo los siguientes documentos:

- Protocolo de investigación, del 24.07.2009
- Consentimiento Informado,
- Cuestionario para las personas voluntarias participantes en la evaluación.

La fecha de aprobación tendrá vigencia hasta el 06 de agosto del 2010. Los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Jesús María, 06 de agosto del 2009




Q.F. Luis Enrique Moreno Exebio
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
Instituto Nacional de Salud

LME / NLF / hff

Reg. 6247-09
Exp. 09-2009www.ins.gob.pe

Cápac Yupanqui 1400, Jesús María
Lima-Perú
CT: (511) 471-9920

ANEXO 4:
Anexo 4a



Limpieza de la superficie de aplicación

Anexo 4b



Crema aplicadas sobre la superficie de contacto de forma aleatorizada

ANEXO 5:



Evaluación realizada por el médico dermatólogo

ANEXO 6:



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**CENTRO DE INFORMACIÓN, CONTROL TOXICOLÓGICO Y APOYO A LA GESTIÓN AMBIENTAL
CICOTOX**

CODIGO: 042080

REPORTE DE TOXICIDAD

DATOS DE LA MUESTRA

Nombre comercial	:	CREMA REDUCTORA DE ESTRÍAS (BEL-030509)
Presentación	:	Frasco x 250 g
Descripción del producto	:	Crema Homogénea, color blanquecino
Cantidad recibida	:	01 Frasco
Fecha de ingreso	:	06 de marzo del 2009
Fecha de resultado	:	20 de marzo del 2009
Análisis solicitado	:	Sensibilización
Método	:	OECD 406 (OECD GUIDELINES FOR TESTING OF CHEMICALS)
	:	Sensibilidad Cutánea

DATOS DEL ANIMAL DE EXPERIMENTACIÓN

Procedencia	:	Instituto Nacional de Salud – Centro Nacional de Productos Biológicos (Bioterio)
Animal	:	Cobayos
Cepa	:	Albinos
Sexo	:	Hembras
Edad promedio	:	2 meses
Rango de peso	:	210 – 215 g
Peso promedio	:	212.5 ± 2.5 g

DOSIS ADMINISTRADAS

APLICACIÓN INTRADÉRMICA

Muestra a administrar	:	CREMA REDUCTORA DE ESTRÍAS (BEL-030509)
Dosis utilizada	:	0.1 ml. de la solución
Vía de administración	:	Intradérmica

APLICACIÓN DÉRMICA

Muestra a administrar	:	CREMA REDUCTORA DE ESTRÍAS (BEL-030509)
Dosis utilizada	:	Papel de filtro de 2 por 4 cm. Empapada con la solución
Vía de administración	:	Tópica

RESULTADOS

Según el Método OECD 406 la sensibilidad cutánea de la CREMA REDUCTORA DE ESTRÍAS (BEL-030509) obtenida, no es sensibilizador en cobayos. No se clasifica como sensibilización cutánea según las directivas de la UE 67/548/CEE y 1999/45/CE.

CONCLUSIÓN

Toxicidad	:	Sensibilidad Cutánea obtenida. No es sensibilizador en cobayos.
Categoría	:	No se clasifica como sensibilización cutánea según las directivas de la UE 67/548/CEE y 1999/45/CE.
Advertencia	:	“Si se presenta alguna reacción, se aconseja discontinuar el uso”

Q.F. Angélica Salazar Yacsavilca
C.Q.F. 08049

* Se adjunta datos del animal entregado por el Instituto Nacional de Salud - Centro Nacional de Productos Biológicos - Bioterio.

ANEXO 7: TABLAS DE RESULTADOS

	Cantidad	Porcentaje
Iniciaron el estudio	60	95,24 %
No iniciaron el estudio	3	4,76 %
Total	63	100,00 %

Tabla N° 2. Cantidad de encuestados que iniciaron el estudio realizado con la crema reductora de estrías (BEL-030509)

	Cantidad	Porcentaje
Culminaron el estudio sin presentar sensibilidad dérmica	58	96,67 %
Se retiraron al quinto día	2	3,33 %
Total	60	100,00 %

Tabla N° 3. Adherencia de los participantes al estudio realizado con la crema reductora de estrías (BEL-030509)

Lugar de nacimiento	Cantidad	Porcentaje
Lima	54	90,00 %
Provincias	6	10,00 %
Total	60	100,00 %

Tabla N° 4. Distribución de los participantes en el estudio realizado con la crema reductora de estrías (BEL-030509) de acuerdo al lugar de nacimiento

Fototipo	Cantidad	Porcentaje
Tipo III	4	6,67 %
Tipo IV	56	93,33 %
Total	60	100,00 %

Tabla N° 5. Distribución de los participantes en el estudio realizado con la crema reductora de estrías (BEL-030509) de acuerdo a su fototipo de piel

Grupo etario	Cantidad	Porcentaje
18 a 30 años	24	40,00 %
31 a 40 años	14	23,33 %
41 a 50 años	22	36,67 %
Total	60	100,00 %

Tabla N° 6. Distribución etaria de los participantes en el estudio realizado con la crema reductora de estrías (BEL-030509)

Lugar de nacimiento	Participación				Total	
	Culminaron el estudio sin presentar sensibilidad dérmica		Se retiraron al quinto día			
	n	%	n	%	n	%
Lima	52	86,67 %	2	3,33 %	54	90,00 %
Provincia	6	10,00 %	0	0 %	6	10,00 %
Total	58	96,67 %	2	3,33 %	60	100,00 %

Tabla N° 7. Determinación del porcentaje de participantes que no presentaron sensibilidad dérmica a la crema reductora de estrías (BEL-030509) según lugar de nacimiento

Fototipo	Participación				Total	
	Culminaron el estudio sin presentar sensibilidad dérmica		Se retiraron al quinto día			
	n	%	n	%	n	%
Tipo III	4	6,67 %	0	0,00 %	4	6,67 %
Tipo IV	54	90,00 %	2	0,33 %	56	93,33 %
Total	58	96,67%	2	0,33 %	60	100,00 %

Tabla N° 8. Determinación del porcentaje de participantes que no presentaron sensibilidad dérmica a la crema reductora de estrías (BEL-030509) según fototipo de piel

Grupo etario	Participación				Total	
	Culminaron el estudio sin presentar sensibilidad dérmica		Se retiraron al quinto día			
	n	%	n	%	n	%
18 a 30	23	38.33%	1	1.67%	24	40.00%
31 a 40	14	23.33%	0	0.00%	14	23.33%
41 a 50	21	35.00%	1	1.67%	22	36.67%
Total	58	96.66%	2	3.34%	60	100.00%

Tabla N° 9. Determinación del porcentaje de participantes que no presentaron sensibilidad dérmica a la crema reductora de estrías (BEL-030509) según la edad

	Cantidad	Porcentaje
Siguieron el estudio sin presentar sensibilidad dérmica	58	100,00 %
Se retiraron del estudio en su segunda etapa	0	0,00 %
Total	58	100,00 %

Tabla N° 10. Cantidad de participantes que siguieron el estudio de la crema reductora de estrías (BEL-030509) en su segunda etapa

Cremas	Participación				Total	
	Culminaron el estudio sin presentar sensibilidad dérmica		Se retiraron al quinto día			
	n	%	n	%	n	%
Crema experimental: Crema reductora de estrías (BEL-030509)	58	96,67 %	2	3,33 %	60	100,00 %
Crema control 1: Petrolato	58	96,67 %	2	3,33 %	60	100,00 %
Crema control 2: Crema Nivea	58	96,67 %	2	3,33 %	60	100,00 %

Tabla N° 11. Comparación de las cremas utilizadas en el estudio de la crema reductora de estrías (BEL-030509) según presencia de sensibilidad dérmica